

Antidepressiva-Therapie: Sind Generika und Originalpräparate gleichwertig?

Alexandra Delini-Stula

International Institute for the Advancement of Drug Development, Basel

«... Generics for blockbuster brands are hitting the pharmacy shelves in unprecedented numbers in 2012 ...» (Weekly Drug News Round Up, August 8, 2012).

Die explosive Zunahme der Kosten der medizinischen Versorgung in den letzten Jahren zwingt die Gesellschaft und die Ärzte zu verschiedenen Massnahmen, um diese Kosten wo immer möglich zu dämpfen. Eine der verschiedenen diskutierten und angestrebten Sparmassnahmen ist, in der Therapie vermehrt von teureren Originalpräparaten auf billigere Generika umzustellen. Besonders bei der Therapie von psychischen Störungen, die oft eine Langzeitbehandlung über mehrere Jahre erfordern, wird diese Umstellung aus ökonomischer Sicht nicht nur als vertretbar, sondern sogar als notwendig betrachtet.

Das Misstrauen der Patienten

In der Praxis ist ein Ersetzen von Originalpräparaten durch Generika allerdings nicht immer problemlos. In den Entscheidungsprozessen über therapeutische Strategien spielen bei Ärzten, ausser den Verschreibungsgewohnheiten, die objektiven Bedenken über gleiche Effizienz und Verträglichkeit eines Generikums eine wichtige Rolle. Bei Patienten ist man oft mit zusätzlichen, rein psychologisch bedingten Ablehnungsfaktoren konfrontiert, insbesondere bei Patienten, die schon positive Erfahrungen mit einem Originalmedikament gemacht haben. Die Verknüpfung des therapeutischen Erfolgs z.B. mit galenischer Formulierung, Verpackung oder Tablettenfarbe und -form verhindert, dass die Umstellung auf etwas Neues und Unbekanntes rational akzeptiert werden kann. Das Misstrauen von Patienten ist oft der Grund eines negativen «Nocebo»-Effekts, was zum Misserfolg der Generika-Behandlung führen kann und die weitere Anwendung des Generikums kompromittiert.

Gleich oder ungleich?

Die Frage betreffend Gleichwertigkeit zwischen einem Generikum und entsprechendem Originalprodukt ist nicht vollkommen unbegründet. Auf der Basis von ausführlichen Literaturrecherchen haben Desmarais et al. [1] sowie Corell und Carbon [2] alle Daten, die zwischen 1974 und 2010 über klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von psychotropen Originalpräparaten und Generika publiziert worden sind, zusammengefasst und analysiert. Bei mehreren Generika wurden Abweichungen von Originalpräparaten entweder bezüglich therapeutischer Effizienz oder Häufigkeit der Nebenwirkungen festgestellt. Diejenigen Daten, die mit Antidepressiva erhoben wurden, sind in Tabelle 1 [☞](#) aufgelistet.

Besonders aufsehenerregend ist der beobachtete Unterschied der therapeutischen Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Bupropion-Generikums (Budeprion XL 300), einer Slow-release-Bupropion-Formulierung, die von der FDA im Jahr 2006 zugelassen wurde. Die Zulassung erfolgte einzig aufgrund der nachgewiesenen Bioäquivalenz der 150-mg-Tablette Budeprion mit dem Originalprodukt. Erst im August 2012 wurden Resultate aus einer von der FDA veranlassten vergleichenden Studie (FDA Update, Medscape, October 2012) bekannt, die eine Ungleichheit der therapeutisch relevanten Freisetzungseigenschaften von beiden XL-300-mg-Formulierungen (Original und Generikum) feststellte. Diese Studie zeigt, wie problematisch die Schlussfolgerungen aus relativ limitierten Bioäquivalenz-Studien an gesunden Probanden sein können.

Bioäquivalenz-Untersuchungen – vor allem an Männern

Für einige der beobachteten Abweichungen in der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antidepressiva sind wahrscheinlich primär die Unterschiede der pharmakokinetischen Eigenschaften von Originalpräparaten und Generika verantwortlich. Aus behördlicher Sicht muss für die Zulassung eines Generikums vor allem der Nachweis einer Bioäquivalenz der beiden Produkten erbracht werden [4]. Die Untersuchungen der Bioäquivalenz, das heisst der Gleichheit der pharmakokinetischen Eigenschaften, werden in der Regel nur an gesunden, meist freiwilligen Probanden durchgeführt. Präferentiell sind die Probanden auch männlich, um zu vermeiden, dass die zyklusbedingten hormonellen Schwankungen bei Frauen, welche die Metabolisierung beeinflussen können, die Untersuchungen stören.

Oft werden nur einzelne Dosierungen oder sogar nur eine Dosis aus dem festgelegten therapeutischen Dosierungsbereich getestet. Dabei wird eine globale Variabilität von pharmakokinetischen Werten zwischen 20 und 25% im Vergleich zum Original von den Behörden akzeptiert. Solche Abweichungen bei Präparaten, die nur in einem engen therapeutischen Fenster wirksam sind (z.B. Antiepileptika, einige Antidepressiva), können allerdings klinisch von Bedeutung sein.

Die galenische Formulierung spielt auch eine Rolle, wie das der Fall des Generikum-Bupropions (Budeprion XL 300) und des Original-Bupropions (Wellbutrin XL 300) illustriert. Nicht zu vernachlässigen ist auch die Tatsache, dass pharmakokinetische Parameter wie Resorption, Ausscheidungsgeschwindigkeit und Metabolisierung auch in der Abhängigkeit vom Alter und manchmal der ethnischen Zugehörigkeit variieren können. Die eventuell festgestellten Abweichungen vom Original können des-

Die Autorin hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

wegen beispielsweise bei älteren Patienten, menopausalen Frauen oder gewissen ethnischen Gruppen noch höher sein. Die Tatsache, dass oft nicht identische Hilfsstoffe für die Herstellung von galenischen Formulierungen der Generika und Originalpräparate benützt werden, muss auch berücksichtigt werden. Ein möglicher Beitrag der Galenik zur Ungleichheit (z.B. Resorptionsrate) zwischen Original und Generikum kann nicht ausgeschlossen werden.

Unterschiede zwischen Original- und Generikum-Antidepressiva

Die Unterschiede zwischen aufgelisteten Original-Antidepressiva und Generika beruhen allerdings auf Beobachtungen bei relativ kleinen Fallzahlen aus der Praxis. Nur eine grosse, vergleichende Studie ist unseres Wissens bisher publiziert, in der Original- und Generikum-Antidepressiva verglichen worden sind. Vlahiotis et al. [5] und Kautzner et al. [6] untersuchten während eines Zeitraums von 180 Tagen eine Kohorte von Patienten (N = 16 659) im Alter zwischen 18 und 64 Jahren, die entweder mit Original-SSRI und -SNRI oder Generika behandelt wurden. Aufgrund der Analyse von vorzeitigen Therapieabbrüchen schliessen die Autoren auf eine Ebenbürtigkeit der beiden Behandlungen. Mit Original-Antidepressiva unterbrachen 47,8% der behandelten Patienten (N = 7955) die Therapie, mit Generika 44,2% (N = 3843). Allerdings wurde in dieser Studie ausser den vorzeitigen Therapieabbrüchen kein anderer oder direkter Parameter der therapeutischen Effizienz oder Verträglichkeit gemessen. Die Therapieabbrüche erfolgen natürlich aus ganz ver-

schiedenen Gründen, nicht nur wegen mangelnder therapeutischer Effekte oder Nebenwirkungen. Uns ist keine gute, prospektive, kontrollierte, klinische Studie bekannt, in der die therapeutische Effizienz und Verträglichkeit eines Original-Antidepressivums mit der Effizienz und Verträglichkeit eines Generikums direkt verglichen wurde. Solche methodologisch adäquate Studien fehlen.

Verschärfte Zulassungskriterien für Generika

Erfreulich ist allerdings, dass die Zulassungskriterien seitens Behörden (FDA, Swissmedic) neuerdings verschärft worden sind. In der revidierten Einleitung für die Einreichung und Zulassung von Generika (Oktober 2012) definiert Swissmedic die therapeutische Äquivalenz von Generika als «... in gewissen Grenzen identisches Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil zweier Arzneimittel», wobei der Nachweis in geeigneten klinischen Studien erfolgen sollte oder ersatzweise durch den Nachweis der pharmakokinetischen oder «in gewissen Fällen» pharmakodynamischen Bioäquivalenz geführt werden kann. Dabei sollten alle Dosierungsstärken, die verwendet werden, auch getestet werden.

Die Erfahrungen mit der Umstellung auf generische Antidepressiva sind, insgesamt betrachtet, noch immer relativ spärlich. In der Praxis ist es bei der Umstellung auf Generika auf jeden Fall ratsam, sich genau über die Zusammensetzung, Disposition und Pharmakokinetik des Präparats zu informieren. Die individuelle Einstellung der Patienten und deren Bedürfnisse sollen auch berücksichtigt werden. Die Patienten sollten ausführlich über die geplante Änderung des Medikaments informiert werden. Es ist auch empfehlenswert, die Blutspiegel nach der Umstellung zu kontrollieren. Treten grössere Abweichungen von den therapeutischen Plasmaspiegel-Bereichen des Originals auf, ist der Erfolg der Therapie mit dem Generikum oft von einer entsprechenden Anpassung der Dosierung abhängig.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Alexandra Delini-Stula
ADI International Institute
Mittlere Strasse 2
CH-4056 Basel
[Delini-Stula\[at\]gmx.ch](mailto:Delini-Stula[at]gmx.ch)

Literatur

- Demarais J.E., Beauclair L., Margolese H. Switching from brand-name to generic psychotropic medication: a literature review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2011;17(6):750–60.
- Corell Ch, Carbon M. Branded vs generic psychotropic medication: Is one better than the other? *Medscape Psychiatry*. 2012;(11.04):Web MD,1–5.
- Rosenthal J, Kong B, Jacobs L, Katzman M. Did a switch to a generic antidepressant cause relapse? *J Fam Practice*. 2008;57(2):109–13.
- Perger L, Fattinger K. Generika und Arzneimittelverschreibung. *Swiss Med Forum*. 2012;12(11):237–40.
- Vlahiotis A, Devine ST, Eichholz J, Kautzner A, et al. Discontinuation rates and health care costs in adult patients starting generic versus brand SSRI or SNRI antidepressants in commercial health plans. *J Manag Care Pharm*. 2011;17(2):123–32.
- Kautzner A, Vlahiotis A, Devine S, Eichholz J. Discontinuation rates and health care costs in adult patients starting generic vs brand SSRI or SNRI antidepressants in commercial health plans. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(5):130–7.

Tabelle 1

Berichtete Ungleichheiten zwischen Original-Antidepressiva und Generika, nach [2].

Antidepressivum	Generikum therapeutische Effizienz	Generikum Nebenwirkungen
SSRI	Rückfall/Verschlechterung der Depression	Allergische Reaktionen
Fluoxetin	Rückfall/Verschlechterung von Zwangssymptomen	Vermehrt Anxiätät, häufigere Diarrhoea
Paroxetin [3]	Verschlechterung von depressiven Symptomen	
Citalopram	Rückfall/Verschlechterung der Depression Rückfall von Angstsymptomen	Häufigere und neu erschienene Nebenwirkungen
Sertralin		Häufigere Nebenwirkungen
SNRI Venlafaxin		Mehr Nebenwirkungen Grössere als zugelassene Abweichungen von pharmakokinetischen Parametern
NaSSA Mirtazapin	Verschlechterung der depressiven Symptome	
Trizyklika Amitriptylin	Verschlechterung der Depression	Agitiertheit Niedrigere Blutkonzentrationen
Andere Bupropion	Verlust der therapeutischen Effekte	Mehr Nebenwirkungen